

On the pathway from stress to psychosis

Citation for published version (APA):

Lataster, H. W. G. (2009). *On the pathway from stress to psychosis*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Datawyse / Universitaire Pers Maastricht. <https://doi.org/10.26481/dis.20091014hl>

Document status and date:

Published: 01/01/2009

DOI:

[10.26481/dis.20091014hl](https://doi.org/10.26481/dis.20091014hl)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Summary

Schizophrenia is a clinically heterogeneous disorder and the development of the fifth edition of the DSM has fuelled the discussion whether schizophrenia is a valid and useful entity. More traditional views suggest that the extensive clinical heterogeneity in schizophrenia can be reduced to two main forms, a good outcome positive psychotic syndrome and a poor outcome negative syndrome. In more recent psychiatric literature, on the other hand, several authors have favoured a dimensional approach in which patients have more or less psychopathology rated on several symptom dimensions. This thesis, *On the pathway from stress to psychosis*, considers such a dimensional approach to psychosis and uses a twin- and sibling-design to investigate the interplay between genes and exposure to daily life stress in the development of positive psychotic symptoms.

CHAPTER 1 describes the phenomenology of schizophrenia. An overview of evidence from previous studies investigating a dimensional approach to psychosis is given, showing that psychotic disorder exists as a continuum of severity rather than as an all-or-none phenomenon. It is argued that a broad distribution of the psychosis phenotype exists in nature, and that this broad phenotype, even though transitory in most cases, shows aetiological and familial continuity with the clinical phenotype of psychotic disorder. An elegant way of testing the possible genetic continuity between the subclinical and clinical psychosis phenotype in an unconfounded and uncontaminated way (i.e. cross-trait, cross-twin design) is described in this chapter. In addition, it is argued that, in line with a dimensional approach to psychosis, it is particularly useful to investigate underlying risk factors that are related to specific symptom dimensions of the disorder. It is hypothesized that several underlying indicators of genetic risk play a role in the development of psychosis, possibly independent of each other. Emotional reactivity to daily life stress and impairments in cognitive functioning are possible risk factors. An affective pathway to psychosis is put forward. It is hypothesized that emotional reactivity to stress in daily life, independent of cognition, is at the core of a reactive, good outcome, type I schizophrenia with high levels of positive symptoms. Experience Sampling is described as a method to investigate emotional reactivity to stress in the realm of daily life.

The first part of this thesis is aimed at finding evidence for a continuum model of psychosis with genetic risk factors impacting on a broadly distributed and transitory population expression of psychosis during development.

ON THE PATHWAY FROM STRESS TO PSYCHOSIS

CHAPTER 2 investigates in a general population twin sample whether self-reported psychotic experiences are genetically continuous with interview-based psychotic symptoms and whether this genetic relationship is age-dependent using a cross-trait, cross-twin design. Cross-trait, cross-twin analyses allow for the examination of the association in an unconfounded fashion, since it is possible to investigate the association between one trait in twin 1 and a second trait in twin 2, while controlling for the second trait in twin 1. A significant association between subclinical psychotic experiences and clinical psychotic symptoms both within and across genetically identical monozygotic twins was revealed. Moreover, the association between subclinical psychotic experiences and clinical psychotic symptoms was found to be much stronger in monozygotic than in dizygotic twins. In addition, the association between subclinical psychotic experiences and clinical psychotic symptoms was shown to be much stronger in the younger half of the sample (age < 26 years). It is concluded that the psychosis phenotype exists in nature, that it peaks at the age of young adulthood, and that there is genetic, aetiological, temporal, and familial continuity between the naturalistic phenotype and diagnostic constructs such as psychotic disorder and schizophrenia.

The second part of the thesis aims at collecting evidence for a so called “affective pathway to psychosis”. Stress-reactivity is hypothesized to be the core vulnerability marker within this pathway to a good outcome type with high levels of positive symptoms.

CHAPTER 3 describes data from a general population twin study using a cross-trait, within- and across-twin design to investigate whether emotional reactivity to stress in daily life is an unconfounded and uncontaminated indicator of risk for developing psychosis. Cross-trait, within-twin analyses showed significant associations between stress-reactivity and subclinical psychotic experiences in each person. In addition, the cross-trait, cross-twin analyses showed that stress-reactivity in one twin is significantly moderated by subclinical psychotic experiences in the co-twin. These results suggest that the psychosis phenotype cosegregates with increased emotional reactivity to stress in daily life, and that stress-reactivity is indeed an unconfounded and uncontaminated intermediary phenotype of psychosis.

The same hypothesis is tested in a semi genetically sensitive sample of patients with non-affective psychosis and their siblings (CHAPTER 5). Within-trait, cross-sib associations in this sample revealed a significant association between stress-reactivity in the patient and stress-reactivity in their first-degree relative. These findings provide evidence for familial transmission of increased stress-reactivity.

CHAPTER 4 describes an observational study investigating whether cognitive impairments and altered stress-reactivity are independent risk mechanisms that are

possibly underlying different symptom dimensions. Aims of the study are to replicate the previous finding that stress-reactivity is not or inversely associated with cognitive performance in patients with psychotic disorder and to examine whether stress-reactivity is specifically associated with the positive psychotic symptom dimension. Patients with psychotic disorder were assessed with the Positive and Negative Syndrome Scale and a neuropsychological test battery. The experience sampling method was used to measure stress-reactivity. In some instances, cognitive functioning did not alter the emotional reaction to stress. In other instances, an inverse relationship was found, with better performance on cognitive tests being associated with greater stress-reactivity. Additionally, higher levels of stress-reactivity were associated with higher levels of positive symptoms and lower levels of negative symptoms. The findings of this study suggest that increased stress-reactivity is a mechanism specifically related to positive psychotic symptoms, independent of cognition.

CHAPTER 5 investigates further whether stress-reactivity is an intermediary phenotype for a positive syndrome of psychosis. The first aim of the study is to investigate whether stress-reactivity clusters within families of patients with a diagnosis of psychotic disorder. The second aim is to test whether stress-reactivity in relatives cosegregates with positive symptoms in patients. In a group of patients with psychotic disorder and their siblings, the Experience Sampling Method was used to measure the increase in negative affect in reaction to stress in daily life (i.e. stress-reactivity). Positive symptoms in the patients were measured with the PANSS. Within-trait, cross-sib associations showed a significant association between stress-reactivity in the patient and stress-reactivity in their first degree relative. Additionally, significant cross-trait, cross-sib associations were established showing a significant association between the patient's positive symptoms and stress-reactivity in the first-degree relative. Furthermore, increased stress-reactivity levels in the sibling were associated with increased positive symptom intensity in the patients. This study provides evidence for familial transmission of increased stress-reactivity and suggests a possible genetic contribution to increased stress-reactivity, which is specifically underlying the positive symptom dimension of psychosis.

CHAPTER 6 describes a study in which the association between victimization in childhood and psychosis in adulthood is investigated. This association was examined in the crucial developmental period of early adolescence. It was tested whether (i) unwanted sexual experiences, and (ii) being bullied, were associated with non-clinical delusional ideation and hallucinatory experiences in a general population sample of 14 year olds. A strong dose-response association was found between sexual trauma and non-clinical psychotic experiences. The results of this study suggest that reported associations between childhood victimization and adult psychosis

ON THE PATHWAY FROM STRESS TO PSYCHOSIS

can be understood in a developmental framework of onset of at-risk mental states in early adolescence. In addition, the data suggest that the traumatic experience of being bullied may also feed the cognitive and biological mechanisms underlying formation of psychotic ideation.

In CHAPTER 7, the results of this thesis including the data from two general population twin studies, two clinical observational studies, and one young adolescent general population study are discussed and integrated into a dimensional model in which an affective pathway to the positive symptoms of psychosis is set out. Clinical implications of the findings in this thesis are provided as well as directions for future research.

Samenvatting

Schizofrenie is een van de meest ernstige psychiatrische aandoeningen met een prevalentie van ongeveer 1 procent. De ziekte manifesteert zich in de adolescentie of vroege volwassenheid en wordt gekenmerkt door een aantal symptomen zoals positieve symptomen (wanen en hallucinaties), cognitieve stoornissen (bijvoorbeeld verminderde aandacht en concentratie tijdens mentale inspanning), negatieve symptomen (vervlakt affect, anhedonie) en een sombere stemming. De ziekte kent een sterk heterogeen klinisch beeld en in recente literatuur wordt daarom steeds vaker geopteerd voor een dimensionele benadering waarbij patiënten meer of minder psychopathologie hebben die gescoord wordt op verschillende symptoomdimensies. In dit proefschrift, *On the pathway from stress to psychosis*, wordt een dergelijke dimensionele benadering van psychose onderzocht en wordt gebruik gemaakt van een twin (tweeling)- en een sibling (broer en/of zus) design om het samenspel tussen genetische kwetsbaarheid en blootstelling aan stress in het dagelijks leven in de ontwikkeling van positieve psychotische symptomen te onderzoeken.

HOOFDSTUK 1 biedt een literatuuroverzicht van de etiologie en fenomenologie van schizofrenie, als ook uitleg over een dimensie benadering van psychose, het continuümmodel. Dit model gaat er, in tegenstelling tot een dichotoom verklaringsmodel (je hebt een ziekte wel of niet), van uit dat er een continuüm van psychotische ervaringen bestaat. Dit continuüm loopt van subklinische psychoseachtige ervaringen die voorkomen in de algemene bevolking tot gedragsveranderingen met klinische psychotische symptomen en uiteindelijk een klinisch psychotisch stoornis. In dit hoofdstuk wordt een elegante methode beschreven waarmee de genetische continuïteit tussen de brede algemene populatie expressie van subklinische psychoseachtige ervaringen en klinische psychotische stoornis op niet gecontamineerde wijze kan worden onderzocht. In overeenstemming met een dimensie benadering van psychose wordt in dit hoofdstuk tevens gesteld dat het bijzonder zinvol is om risicofactoren te onderzoeken die met specifieke symptoomdimensies samenhangen. Emotionele gevoeligheid voor stress in het dagelijks leven en cognitieve stoornissen worden voorgedragen als mogelijke onafhankelijke intermediaire fenotypen die het risico op het ontwikkelen van een psychotisch stoornis vergroten. [Een intermediair fenotype is een afspiegeling van genetisch risico die niet direct met het blote oog kan worden waargenomen.] Een affectief pad naar een psychotisch syndroom gekenmerkt door m.n. positieve symptomen (wanen en hallucinaties) met een gunstig ziektebeloop wordt beschreven met als hypothese dat stress-

ON THE PATHWAY FROM STRESS TO PSYCHOSIS

gevoeligheid aan de basis ligt van dit syndroom. Tot slot wordt Experience Sampling beschreven. Dit is een gestructureerde dagboekmethode die gebruikt wordt om emotionele gevoeligheid voor stress in het dagelijks leven te meten.

In het eerste deel van dit proefschrift wordt bewijs gezocht voor een continuüm model van kwetsbaarheid voor psychose.

HOOFDSTUK 2 beschrijft een onderzoek waarbij gebruik werd gemaakt van een twin sample uit de algemene populatie. Een cross-trait, cross-twin design werd toegepast om te onderzoeken of subklinische psychotische ervaringen genetische continuïteit vertonen met klinische psychotische symptomen en of deze genetische associatie leeftijdsafhankelijk is. Een cross-trait, cross-twin design maakt het mogelijk om associaties op niet gecontamineerde wijze te onderzoeken. Het is immers mogelijk om de associatie tussen kenmerk 1, gemeten bij tweeling 1 en kenmerk 2, gemeten bij tweeling 2 te onderzoeken terwijl je op hetzelfde moment controleert voor kenmerk 2 in tweeling 1. De resultaten van deze studie laten zien dat er een significante associatie bestaat tussen subklinische psychotische ervaringen in tweeling 1 en klinische psychotische symptomen in tweeling 2. Bovendien blijkt deze associatie veel sterker te zijn voor eenelinge dan twee-elinge tweelingen en sterker in de jongere helft van het sample (jonger dan 26 jaar). We concludeerden dat het psychose fenotype bestaat in de algemene populatie, dat dit fenotype piekt in de adolescentie of vroege volwassenheid en dat er een genetische, etiologische, (leef)tijdsgebonden, en familiale continuïteit bestaat tussen dit fenotype uit de algemene populatie en diagnoses als psychotische stoornis en schizofrenie die overeenstemt met het continuümmodel.

In het tweede deel van dit proefschrift wordt bewijs gezocht voor een “affectief pad naar psychose” met als hypothese dat stress-gevoeligheid een belangrijk intermediair fenotype is binnen dit pad naar een positief psychotisch syndroom met een gunstig ziektebeloop en met name positieve psychotische symptomen.

HOOFDSTUK 3 beschrijft een studie waarbij opnieuw gebruik werd gemaakt van hetzelfde tweeling sample uit de algemene populatie. Een cross-trait, within-twin en een cross-trait, cross-twin design werden gebruikt om te onderzoeken of stress-gevoeligheid een niet gecontamineerd intermediair fenotype voor psychose is. Cross-trait, within-twin analyses toonden aan dat er een significante associatie bestaat tussen stress-gevoeligheid en subklinische psychotische ervaringen in elk individu. Cross-trait, cross-twin analyses toonden aan dat stress-gevoeligheid in de ene tweeling beïnvloed wordt door subklinische psychotische ervaringen in de andere tweeling. Deze resultaten laten zien dat er cosegregatie bestaat tussen het psychose fenotype en gevoeligheid voor stress in het dagelijks leven. Bovendien kunnen we

hieruit concluderen dat stress-gevoeligheid inderdaad een niet gecontamineerd intermediair fenotype voor psychose is.

Dezelfde hypothese werd getest in een sample bestaande uit patiënten met een psychotische stoornis en hun broer(s) en/of zus(sen) (siblings) (HOOFDSTUK 5). In deze studie werd een associatie gevonden tussen stress-gevoeligheid in patiënten en stress-gevoeligheid in hun broer(s) en/of zus(sen). Patiënten die meer gevoelig zijn voor stress in het dagelijks leven hebben broers en/of zussen die ook meer gevoelig zijn voor kleine dagelijkse stress. Dit duidt op familiale transmissie van deze risicofactor.

In HOOFDSTUK 4 wordt onderzocht of cognitieve stoornissen en stress-gevoeligheid onafhankelijke mechanismen zijn die ten grondslag liggen aan verschillende symptoomdimensies. Met deze studie wilden we aantonen dat stress-gevoeligheid niet of omgekeerd geassocieerd is met cognitieve stoornissen bij patiënten met een psychotische stoornis. Tevens wilden we aantonen dat stress-gevoeligheid met name samenhangt met positieve psychotische symptomen (i.e. wanen en hallucinaties). Bij patiënten met een psychotische stoornis werden positieve en negatieve symptomen gemeten met de PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale). Tevens werd iedereen neuropsychologisch onderzocht. De Experience Sampling Methode (ESM) werd gebruikt om stress-gevoeligheid te meten. De resultaten van deze studie toonden aan dat (i) in sommige gevallen cognitie en stress-gevoeligheid niet samenhangen, (ii) in andere gevallen een slechte prestatie op cognitieve taken juist samenhangt met een lage gevoeligheid voor stress en (iii) een toegenomen gevoeligheid voor stress geassocieerd is met hoge scores op positieve symptomen en lage scores op negatieve symptomen. Hieruit concludeerden we dat stress-gevoeligheid een intermediair fenotype is dat specifiek samenhangt met de positieve psychotische symptoomdimensie, onafhankelijk van cognitie.

In HOOFDSTUK 5 wordt verder bewijs gezocht voor stress-gevoeligheid als intermediair fenotype voor een positief psychotisch syndroom. Hier werd gebruik gemaakt van een within-trait, cross-sibling en cross-trait, cross-sibling design. In deze studie werden de volgende vragen onderzocht: (i) clustert stress-gevoeligheid binnen families van patiënten met een psychotische stoornis?, en (ii) is er cosegregatie van stress-gevoeligheid in broers en/of zussen (siblings) en positieve psychotische symptomen in broers en/of zussen die patiënt zijn? In een groep patiënten en hun siblings werd stress-gevoeligheid gemeten met de ESM, symptomen werden gemeten met de PANSS. De resultaten van deze studie toonden aan dat patiënten die meer gevoelig zijn voor stress in het dagelijks leven broers en zussen hebben die ook meer gevoelig zijn voor kleine dagelijkse stress. Een significante associatie werd gevonden tussen stress-gevoeligheid in de broers/zussen en positieve psychotische symptomen in broers/zussen die patiënt zijn. Hoe hoger de stress-gevoeligheid bij

ON THE PATHWAY FROM STRESS TO PSYCHOSIS

de sibling bovendien, hoe groter de intensiteit van positieve psychotische symptomen in de patiënt. Dit duidt op familiale transmissie en een mogelijke invloed van genen bij stress-gevoeligheid als risicofactor voor de positieve symptoom dimensie van psychose.

HOOFDSTUK 6 beschrijft een studie naar de associatie tussen traumatische ervaringen in de kindertijd en psychose op volwassen leeftijd. Deze associatie werd onderzocht in de vroege adolescentie, een belangrijke fase in de ontwikkeling. In een steekproef van 14-jarigen uit de algemene populatie werd onderzocht of (i) onprettige seksuele ervaringen en (ii) gepest worden geassocieerd zijn met subklinische psychotische ervaringen. Beide hypothesen werden bevestigd in deze studie. We concludeerden dat traumatische ervaringen in de kindertijd mogelijk bijdragen aan de ontwikkeling van subklinische psychotische ervaringen in de vroege adolescentie. Deze subklinische psychotische ervaringen vergroten op hun beurt weer het risico op het ontwikkelen van een klinische psychotische stoornis op volwassen leeftijd. In dit hoofdstuk wordt een aantal cognitieve en biologische mechanismen beschreven die hierbij mogelijk een rol spelen.

In HOOFDSTUK 7 worden de resultaten van dit proefschrift samengevat en wordt een dimensioneel model gepresenteerd met een affectief pad naar de positieve symptoom dimensie van psychose. Tot slot worden klinische implicaties en suggesties voor verder onderzoek gegeven.